

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1292>

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

Е.Ю. Бранковская^{1,3}, Е.А. Григоренко¹, Т.В. Статкевич¹, Л. В. Картун¹, Е. В. Ходосовская¹, Н.П. Митьковская^{1,2}

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь²

Кардиологический центр Первомайского района г. Минска УЗ «8-я городская поликлиника»³

E-mail: lerena@yandex.ru

УДК 616.127-005.8-06:616.61-002-008.64-071-074

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, NGAL.

для ЦИТИРОВАНИЯ. Е.Ю. Бранковская, Е.А. Григоренко, Т.В. Статкевич, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская, Н.П. Митьковская. Клиническое значение определения уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 2, С. 1292–1297.

Цель исследования: оценить клиническое значение определения уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (uNGAL), определенного при поступлении в стационар у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ) и острым ишемическим повреждением почек.

Методы. В исследование было включено 173 пациента с острым крупноочаговым ИМ, осложненным гемодинамическими нарушениями. У 111 из них развилось острое ишемическое повреждение почек (основная группа), у 62 – не развилось (группа сравнения). Забор крови для определения уровня креатинина, а также мочи для определения уровня NGAL проводился при поступлении в стационар, до проведения коронароангиографии.

Результаты. Острое повреждение почек (ОПП) ишемического генеза установлено у 64,2% пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным ге-

модинамическими нарушениями. Уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче, превышал референсные значения у всех пациентов с острым ишемическим повреждением почек, в 18,1% случаев опережая диагностически значимое повышение креатинина. Установлены пороговые значения uNGAL, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью выявить ОПП при поступлении в стационар, а также спрогнозировать развитие хронической болезни (ХБП) почек в постгоспитальном периоде.

Заключение. Острое ишемическое повреждение почек является частым осложнением крупноочагового ИМ. В данном исследовании uNGAL зарекомендовал себя перспективным ранним маркером острого ишемического повреждения почек и предиктором развития ХБП в постгоспитальном периоде у пациентов с ИМ.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LIPOCALIN ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL GELATINASE URINE LEVELS IN PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE ISCHEMIC KIDNEY INJURY

Е. Brankovskaya^{1,3}, Е. Grigorenko¹, Т. Statkevich¹, Л. Kartun¹, Е. Hodosovskaya¹, N. Mitkovskaya^{1,2}

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus²

Pervomaisky District Cardiological Center, Minsk, Belarus³

Key words: myocardial infarction, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL.

FOR REFERENCES. E. Brankovskaya, E. Grigorenko, T. Statkevich, L. Kartun, E. Hodosovskaya, N. Mitkovskaya. Clinical significance of determining the lipocalin associated with neutrophil gelatinase urine levels in patients with st-elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1292–1297.

The aim of the study was to assess the clinical significance of determining the level of lipocalin associated with neutrophil gelatinase in urine (uNGAL) at the time of hospital admission in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and acute ischemic kidney injury.

Methods. The study included 173 patients with STEMI complicated by hemodynamic disorders. 111 of them developed acute ischemic kidney injury (main group), 62 didn't develop the disorder (comparison group). Blood samples to determine the level of creatinine, as well as urine to determine the level of NGAL were taken upon hospital admission before coronary angiography.

Results. Acute ischemic kidney injury was diagnosed in 64.2% of patients with STEMI complicated by hemodynamic disorders. The level of lipocalin

associated with neutrophil gelatinase in urine exceeded the reference values in all patients with acute ischemic kidney injury. Moreover, in 18.1% of cases elevated levels of this marker preceded the diagnostically significant increase in creatinine concentration. Threshold values of uNGAL were established allowing us to identify AKI upon hospital admission with high sensitivity and specificity, as well as to predict the development of CKD in the post-discharge period.

Conclusion. Acute ischemic kidney injury is a frequent complication of STEMI. Based on the findings of the study uNGAL can be applied as an early marker of acute ischemic kidney injury and a predictor of post-discharge CKD in patients with MI.

Введение

Проблема снижения заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда (ИМ) является особо актуальной для кардиологического сообщества, что инициирует разработку учеными путей оптимизации лечебно-диагностических подходов. Важным аспектом для решения данной проблемы является изучение коморбидных клинических состояний, оказывающих неблагоприятное влияние на течение и исходы острого ИМ. Одним из таких состояний является острое повреждение почек (ОПП), развивающееся у пациентов с ИМ в 5 – 55% случаев [1, 2]. Актуальность изучения острых кардиоренальных взаимоотношений обусловлена крайне неблагоприятным прогнозом данного сочетания патологий [3, 4]. Одним из принципиальных моментов в данном случае является своевременная диагностика острых состояний. И, если в отношении лабораторной диагностики ИМ за последние 50 лет был сделан колоссальный прорыв, заключающийся во внедрении в повседневную клиническую деятельность высокочувствительного тропонина, открывшего возможности ранней верификации повреждения миокарда, своевременных вмешательств и существенного улучшения прогноза для данных пациентов, то в отношении ОПП аналогичных выводов сделать не представляется возможным. В руках клинициста, как и прежде, имеются традиционные маркеры функции почек, повышение которых существенно запаздывает относительно почечного повреждения. Это призывает ученых к поиску биомаркеров острой патологии почек, которые аналогично кардиоспецифическим белкам в неотложной кардиологии, дадут возможность выявить почечное повреждение на более ранних стадиях его развития, а, следовательно, значимо улучшить результаты лечения. В данном направлении проведено множество исследований, однако результаты их противоречивы, что призывает к дальнейшему поиску идеального острого биомаркера почечного повреждения [5, 6, 7].

Одним из наиболее перспективных биомаркеров ОПП является липокалин, ассоции-

рованный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин-2), представитель большой группы липокалинов – небольших внеклеточных белков с множеством функций. NGAL быстро высвобождается почечными канальцами в ответ на повреждение, что приводит к резкому повышению его концентрации в моче [8].

По данным ряда исследований установлено, что с помощью NGAL можно выявить ОПП у разных категорий пациентов раньше, чем на основании повышения концентрации креатинина, диуреза. Например, Hirsch R и соавт. установили, что на основании определения уровня NGAL в моче и сыворотке можно диагностировать контраст-индуцированную нефропатию уже через 2 часа после введения контрастного вещества с чувствительностью 71%, специфичностью 100% [9]. Jong Duk Kim и соавт. пришли к выводу, что уровень NGAL, определенный непосредственно после операции на открытом сердце, эффективно диагностировал ОПП, в отличие от уровня креатинина [10]. В отношении категории пациентов с острым ИМ и повреждением почек ишемического генеза исследования единичны, выполнены на животных, что указывает на необходимость его дальнейшего изучения [11].

Цель исследования

Оценить клиническое значение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче, определенного при поступлении в стационар у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Материалы и методы

173 пациента с крупноочаговым ИМ, осложненным нарушениями гемодинамики (развитием острой левожелудочковой недостаточности и/или стойкой гипотензией) были включены в исследование. Возраст обследуемых составил от 31 до 75 лет. Разделение включенных в исследование пациентов на группы проводилось на основании оценки функцио-

Таблица 1.

Анализ распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска у исследуемых групп

Показатель*	ИМ и ОПП, n = 111	ИМ без ОПП, n = 62
Возраст, лет; M±δ	60,7±0,87	60,0±1,16
Мужской пол, % (n)	71,7 (83)	77,4 (48)
Курение, % (n)	27,9 (31)	25,8 (16)
Артериальная гипертензия, % (n)	93,7 (103)	95,2 (59)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	18,9 (21)	17,7 (11)
Индекс массы тела, кг/м ² (25%-75%)	27,5 (25,3;29,7)	27,8 (25,2;30,9)

Примечание: * – достоверных различий не установлено, ИМ – инфаркт миокарда, ОПП – острое повреждение почек, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Table 1.

Comparative analysis of prevalence of classical cardiovascular risk factors in patients under study

Parameter*	MI and AKI, n = 111	MI w/o AKI, n = 62
Age, years; M±δ	60.7±0.87	60.0±1.16
Males, % (n)	71.7 (83)	77.4 (48)
Smoking, % (n)	27.9 (31)	25.8 (16)
Arterial hypertension, % (n)	93.7 (103)	95.2 (59)
Family history of early CHD, % (n)	18.9 (21)	17.7 (11)
Body Mass Index, kg/m ² (25%-75%)	27.5 (25.3-29.7)	27.8 (25.2-30.9)

Notes: * – no significant difference, MI – myocardial infarction, AKI – acute kidney injury, CHD – coronary heart disease

нального состояния почек. Пациенты, у которых было выявлено острое ишемическое повреждение почек, критерием установления которого являлось повышение суточной концентрации креатинина на этапе поступления в стационар до $\geq 1,5$ раз по отношению к исходному уровню до госпитализации, были распределены в основную группу (n = 111) [5]. Пациенты с нормальной функцией почек были распределены в группу сравнения (n = 62). При отсутствии информации о предшествующем госпитализации уровне креатинина пациенты не включались в исследование. Пациенты с наличием в анамнезе хронической болезни почек (ХБП) и патологии мочевыделительной системы в анамнезе также были исключены из исследования.

Рисунок 1.
Распространенность острого повреждения почек у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда

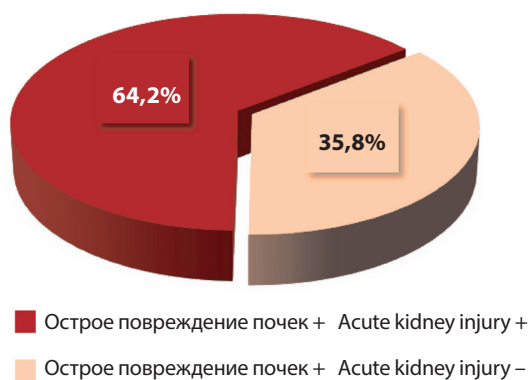


Figure 1.
Acute kidney injury prevalence in patients with ST-elevation myocardial infarction

С целью диагностики повреждения почек ишемического генеза моча для определения концентрации NGAL собиралась в первые сутки заболевания до проведения коронароангиографии. Это дало возможность исключить пациентов с контраст-индуцированной нефропатией. Измерение уровня NGAL в моче (uNGAL) проводилось методом иммуноферментного анализа. Использовались реагенты компании «Wuhan Fine Biotech», Китай с интервалом референсных значений для NGAL 0,5–67 пг/мл.

Обработка полученных данных проводилась с помощью статистических пакетов Statistica 10.0, Excel, надстройки AtteStat для Excel. Для определения среднegrupповых значений исследуемых количественных признаков в случае их нормального распределения проводился расчет среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ), при распределении признака отличным от нормального – медиану (Me) и межквартильный размах от 25 до 75 перцентилей. Критерий t-Стьюдента использовался для сравнения двух независимых групп при соответствии распределения количественного признака закону нормального распределения, в противном случае использовался критерий Манна-Уитни. Тест χ^2 использовался для выявления различий между двумя исследуемыми группами при сравнении их по качественному признаку. Различия в группах считались статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). Анализ зависимостей признаков проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки прогностического значения повышения количественного показателя использовался ROC-анализ с построением кривых чувствительность-специфичность и определением значения площади под кривой – AUC.

В результате проведения сравнительной характеристики исследуемых групп в отношении распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска достоверных различий выявлено не было (таблица 1).

Результаты и их обсуждение

На основании анализа повышения концентрации креатинина у пациентов с крупноочаговым ИМ при поступлении в стационар по сравнению с исходным уровнем, предшествующим госпитализации, острое ишемическое повреждение почек было установлено у 111 пациентов (64,2%) (рисунок 1).

При анализе среднegrupповых концентраций uNGAL, определенных при поступлении в стационар до введения рентгеноконтрастного вещества и проведения коронароангиографии, установлены статистически значи-

мо более высокие показатели в группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек по сравнению с пациентами с ИМ и нормальной функцией почек – 102,7 нг/мл (92,5;147,5) против 16,0 нг/мл (12,0;20,5), соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 2).

Концентрация uNGAL у пациентов с ИМ, у которых не развилось ОПП на основании критерия роста креатинина, не выходила за границы референсных значений. В то же время в группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек все значения NGAL в моче превышали референсные значения.

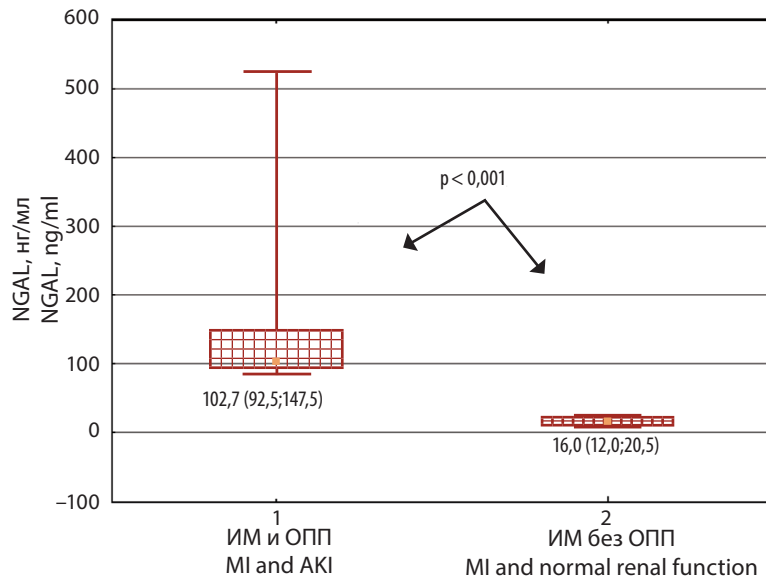
При анализе показателей uNGAL и креатинина на момент поступления в стационар было установлено, что у 18,3 % (11) пациентов основной группы повышение концентрации uNGAL предшествовало диагностически значимому повышению концентрации креатинина (рисунок 3). Более раннее выявление ОПП у пациентов с ИМ позволит обеспечить этих пациентов дополнительным гемодинамическим и лабораторным мониторингом и своевременно провести профилактические и лечебные мероприятия [3, 12].

При изучении диагностических возможностей uNGAL была установлена высокая чувствительность и специфичность данного маркера – 95% и 100% соответственно, в отношении выявления ОПП при пороговом уровне ≥ 88 нг/мл на этапе поступления в стационар. При этом $AUC_{u\text{-NGAL}}$ составила $0,98 \pm 0,011$, $p < 0,001$ (рисунок 4).

Невосстановление почечной функции после острого повреждения и развитие ХБП, согласно данным проведенных клинических исследований, повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, а также терминальной стадии почечной недостаточности – состояний, которые несут за собой тяжелое экономическое и социальное бремя [13, 14].

В нашем исследовании ХБП развилось у 17,1 % ($n = 19$) пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным острым ишемическим повреждением почек (рисунок 5).

Также было установлено, что у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек развитие ХБП в постгоспитальном периоде ассоциировалось с неблагоприятными исходами в течение 12 месяцев после выписки из стационара (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторные госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии или повторного инфаркта миокарда) ($r = 0,57$, $p < 0,05$). Данная тенденция указывает на необходимость поиска лабораторных маркеров, прогнозирующих развитие ХБП для выделения пациентов, требующих более тщательного наблюдения



Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОПП – острое повреждение почек
Notes: MI – myocardial infarction, AKI – acute kidney injury

Рисунок 2. Среднегрупповые значения NGAL в моче

Figure 2. Average group values of NGAL in urine

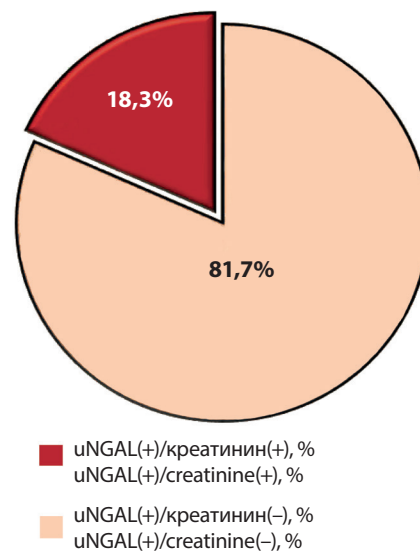


Рисунок 3. Удельный вес пациентов с повышением уровня креатинина и/или NGAL в моче в группе лиц с инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек

Figure 3. The proportion of patients with increased levels of creatinine and/or NGAL in urine in the group of patients with myocardial infarction and acute ischemic kidney injury

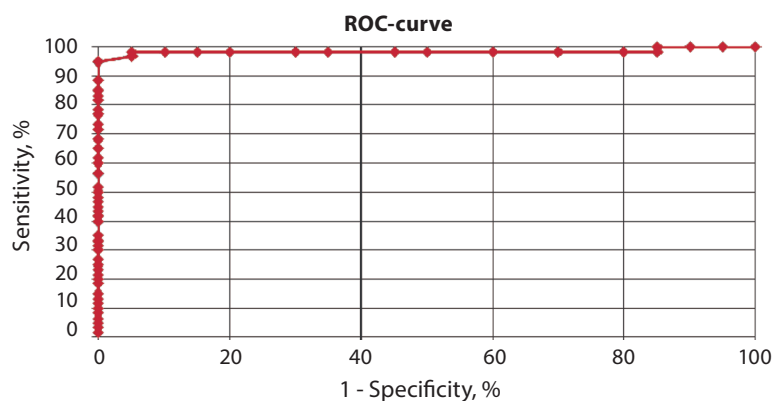


Рисунок 4. Уровень NGAL в первые сутки инфаркта миокарда в качестве маркера острого повреждения почек

Figure 4. NGAL level on the first day of myocardial infarction as a marker of acute kidney injury

Рисунок 5.
Удельный вес пациентов с инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек, у которых в постгоспитальном периоде развилась хроническая болезнь почек

Figure 5.
The proportion of patients with myocardial infarction and acute ischemic kidney injury who developed chronic kidney disease in the post-hospital period

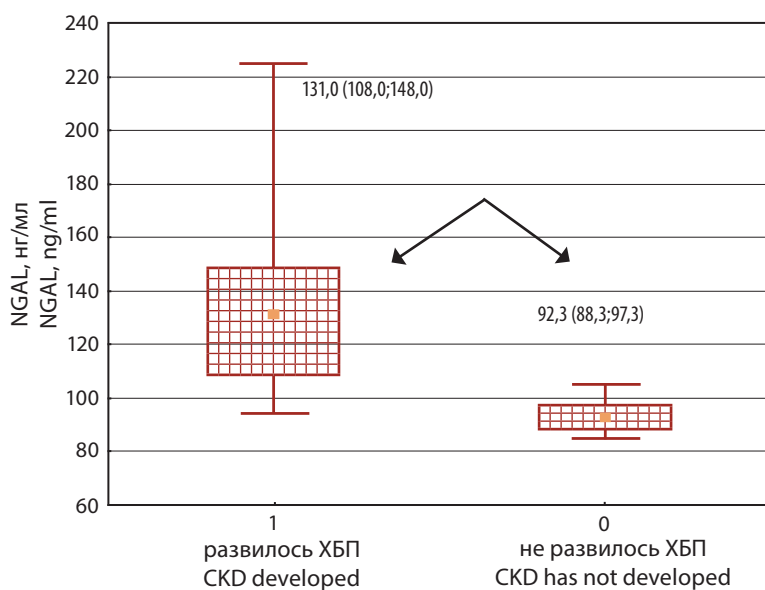
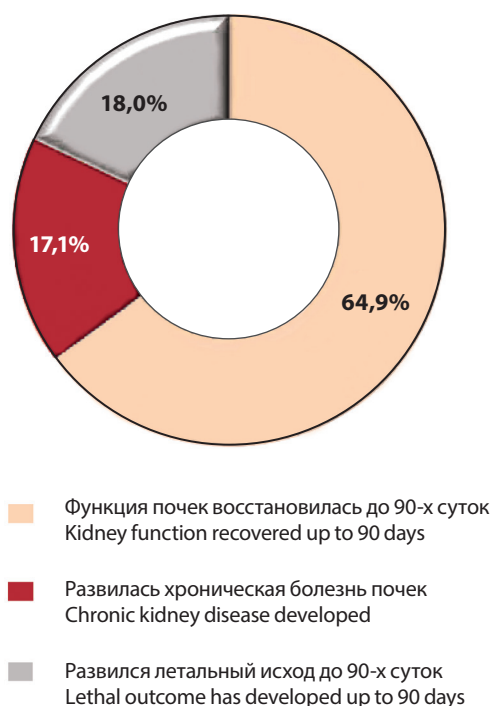


Рисунок 6.
Уровни NGAL in urine при поступлении в стационар у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в подгруппе лиц, у которых восстановилась функция почек и в подгруппе лиц, у которых развилась хроническая болезнь почек через 90 дней

Figure 6.
Levels of NGAL in urine at admission to hospital in patients with myocardial infarction and acute kidney injury in the subgroup of people who have recovered renal function and in the subgroup of people who developed chronic kidney disease after 90 days

на амбулаторном этапе для своевременного проведения терапевтических вмешательств [15, 16].

При анализе возможности использования уровня креатинина, определенного при поступлении в стационар для прогнозирования развития ХБП у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек, было установлено, что среднегрупповые значения креатинина в подгруппе пациентов, у которых развилось ХБП через 90 дней – 137,7 нг/мл (126,8;182,6) и подгруппой пациентов, у которых ХБП не развилось, достоверно не различались – 126,0 (117,8;146,1), ($U = 488,5$, $p = 0,0560$). В отношении концентрации uNGAL, определенной при поступлении в стационар, напротив, были установлены достоверно более высокие значения в подгруппе пациентов, у которых развилось ХБП через 90 дней – 137,7 нг/мл (126,8;182,6) – 131,0 нг/мл (108,0;148,0) в сравнении с подгруппой лиц у которых функция почек к этому времени восстановилась – 92,3 нг/мл (88,3;97,3), ($U = 23,0$, $p < 0,001$). (рисунок 6).

Выявлена средней силы прямая корреляционная взаимосвязь между показателями uNGAL, определенными при поступлении в стационар, и развитием ХБП через 90 дней ($r = 0,78$, $p < 0,05$). Установлено, что u-NGAL с высокой чувствительностью (84,2%) и специфичностью (92,8%) прогнозирует развитие ХБП через 3 месяца после госпитализации при пороговом уровне $\geq 102,4$ нг/мл, $AUC_{u-NGAL} = 0,95 \pm 0,038$, $p < 0,001$ (рисунок 7).

Закключение

Острое ишемическое повреждение почек является частым осложнением крупноочагового инфаркта миокарда с гемодинамическими нарушениями и в проведенном исследовании было установлено у 64,2% пациентов.

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой в моче, выявил всех пациентов с острым ишемическим повреждением почек и в 18,3% случаев его повышение опережало диагностически значимое повышение креатинина. Определение NGAL в моче позволяет на этапе поступления в стационар у пациентов с крупноочаговым ИМ выявить острое ишемическое повреждение почек, а также спрогнозировать развитие ХБП в постгоспитальном периоде. Это позволит своевременно выявить пациентов, нуждающихся в тщательном наблюдении и инструментально-лабораторном мониторинге как на этапе госпитализации, так и после выписки из стационара и положительно повлиять на течение и исход заболевания. Таким образом, результаты проведенного

исследования указывают на перспективность широкомасштабного использования NGAL в клинической практике для данной категории пациентов.

Источник финансирования: исследование было проведено в рамках выполнения Е.Ю. Бранковской диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Острое ишемическое повреждение почек у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда без нарушений мочевогоделительной системы в анамнезе», а также в рамках НИР «Предикторы кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиоренальным континуумом», проводимой при участии БРФФИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

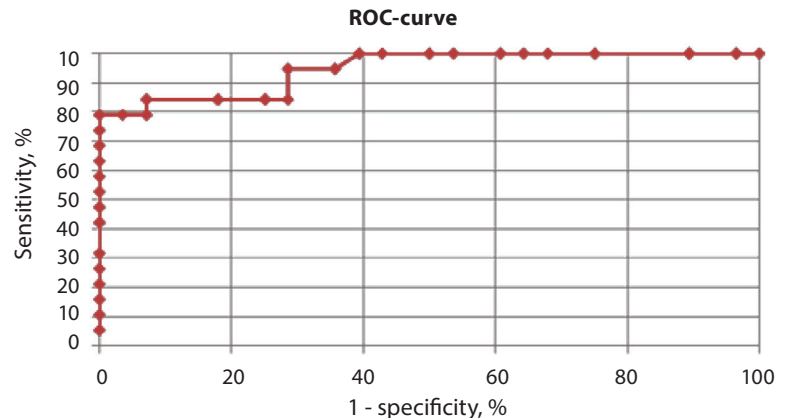


Рисунок 7. Уровень NGAL в моче в первые сутки инфаркта миокарда в качестве предиктора развития хронической болезни почек

Figure 7. The level of NGAL in urine on the first day of myocardial infarction as a predictor of the development of chronic kidney disease

REFERENCES

- Singh S., Kanwar A., Sundaragiri P. R., Cheungpasitporn W., Truesdell A. G., Rab S. T., Singh M., Vallabhajosyula S. Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: An Updated Narrative Review. *J. Cardiovasc Dev Dis*, 2021, vol. 8, no. 8, pp. 88. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080088>.
- El-Ahmadi A., Abbasi M. S., Andersson H. B., Engström T., Clemmensen P., Helqvist S., Jørgensen E., Kelbæk H., Pedersen F., Saunamäki K., Lønborg J., Holmvang L. Acute kidney injury – A frequent and serious complication after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 12, pp. e0226625. doi: 10.1371/journal.pone.0226625.
- Ong L. T. Evidence based review of management of cardiorenal syndrome type 1. *World J Methodol*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 187-198. doi: 10.5662/wjm.v11.i4.187.
- Brankovskaya E. Yu., Kartun L. V., Hodosovskaya E. V., Mit'kovskaya N. P. Krupno-ochagovyy infarkt miokarda i ostroe ishemicheskoe povrezhdenie почек [ST-elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 979-985. (in Russian).
- Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 204.
- Dong-Jin Oh A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure*, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 154-165. doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
- Liu X., Guan Y., Xu S., Li Q., Sun Y., Han R., Jiang C. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res*, 2016, vol. 41, no. 5, pp. 680-700. doi: 10.1159/000447937.
- Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A., Group NM-al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009, vol. 54, no. 6, pp. 1012-1024.
- Hirsch R., Dent C., Pfriend H., Allen J., Beekman R.H., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M., Devarajan P. NGAL Is an Early Predictive Biomarker of Contrast-Induced Nephropathy in Children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, 2007, vol. 22, no. 12, pp. 2089-2095.
- Kim J. D., Chee H. K., Shin J. K., Kim J. S., Lee S. A., Kim Y. H., Lee W. S., Kim H. Y. Novel Early Predictor of Acute Kidney Injury after Open Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass Using Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 240-248.
- Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003, vol. 14, no. 10, pp. 2534-2543. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.
- Kellum J. A., Romagnani P., Ashuntantang G., Ronco C., Zarbock A., Anders H. J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
- Fortrie G., de Geus H. R. H., Betjes M. G. H. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 24. doi.org/10.1186/s13054-019-2314-z.
- Hsu R. K., Hsu C. Y. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 2016, vol. 36, no. 4, pp. 283-292. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.05.005.
- Jamme M., Legrand M., Geri G. Outcome of acute kidney injury: how to make a difference? *Ann. Intensive Care*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 60. doi.org/10.1186/s13613-021-00849-x.
- Sharipova Kh. Yo., Gulov M. K., Ismailov S. S., Tagoev S. Kh., Sokhibov R. G. Terminalnaya chronicheskaya pochechnaya nedostatochnost: ocenka riska, etapi terapii i kardialnie problem [Terminal chronic renal failure: risk assessment, stages of therapy and cardiac problem]. *Vestnik Avitsennyy*, 2013, no. 2, pp.153-159 (in Russian).

Поступила 11.08.2021